

Patent Literature Info

Application Number	94104549
Publication Number	1110970
Approval Number	1040644
Application Date	1994.04.29
Publication Date	1995.11.01
Approval Pub. Date	
Granted Patent Date	
Granted Pub. Date	1998.11.11
Title	Method for prepn. of 4-hydrocarbazolone derivative
Intl. Class. Nr.	C07D401/06
Category Class. Nr.	18D; 23E; 16D
Priority Data	
Country & City Code	11
Applicant(s) Name	Beijing Sida Biological Tech. Inst.
Postal Code	(100009)
Inventor(s) Name	Ding Juping; Ran Hongxing
Attorney & Agent	
Agency Code	
Agency Address	
Microfiche Nr.	
Legal Status	Granted patent
Finishing result	
Document Page(s)	004
Figure Page(s)	
Amount of claim(s)	002
Abstract	The process for preparing a medical heterocyclic compound, 4-hydrocarbazolone derivative, includes the direct Mannich reaction of a compound, formaldehyde and 2-methyl imidazole, in which less catalyst may be added for speeding up the reaction, and features simple process and gentle reaction condition.



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104549.8

[51]Int.Cl⁶

C07D401 / 06

[43]公开日 1995年11月1日

[22]申请日 94.4.29

[71]申请人 北京四达生物技术研究所

地址 100009北京市西城区鼓楼西大街大石碑
胡同22号

[72]发明人 丁炬平 冉红星

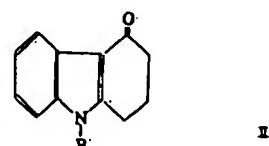
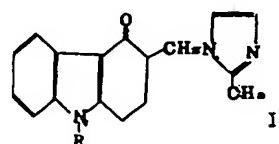
// (C07D209 : 88,233 : 60)

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 一种4-氨基唑酮衍生物的制备方法

[57]摘要

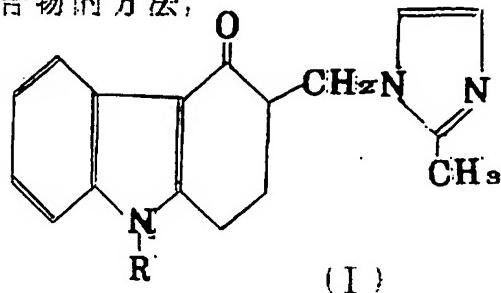
本发明是一种医用的杂环化合物的制备方法。是制备Ⅰ式的方法，该方法包括将Ⅱ式与甲醛及2-甲基咪唑直接进行曼尼希反应，或加入少量催化剂加速其反应。本方法简单，省时，反应条件温和，适于工业化生产。



(BJ)第1456号

权利要求书

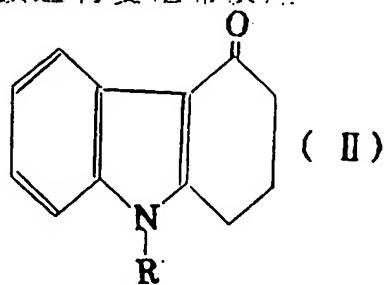
1. 制备通式(I)的化合物的方法,



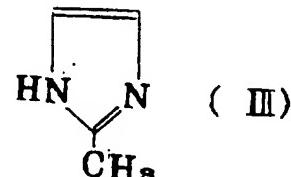
(式中R表示一个氯原子或一个甲基)

其特征在于该制备过程包括:

(A)、将通过式(II)的化合物与甲醛及结构式(III)的化合物直接进行曼尼希反应。



或者



(B)、将通式(II)的化合物与甲醛及结构式(III)的化合物在有少量催化剂的存在下进行曼尼希反应。

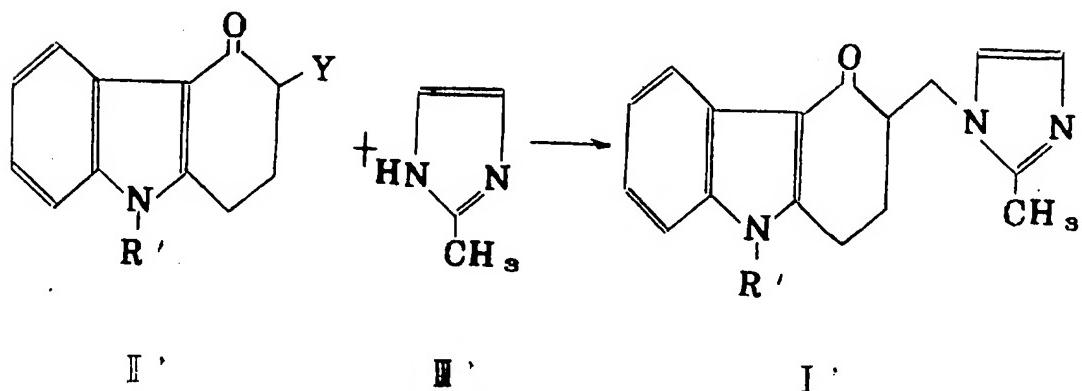
2. 根据权利要求1的方法，其特征在于所述的方法(B)中催化剂为仲胺或其盐。反应温度在-20℃—120℃范围内。

说 明 书

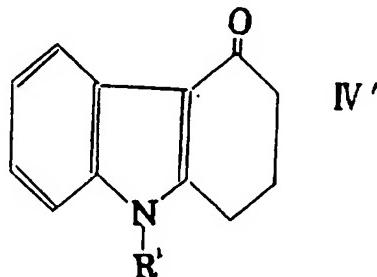
一种四氢呋唑酮衍生物的制备方法

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。

经检索，专利号为85105643的专利文件中公开了一种1、2、3、9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基] -4H-呋唑-4-酮类和其盐以及溶剂化物的制备方法。该制备方法包括有将通式Ⅱ'的化合物或它的被保护的衍生物与通式Ⅲ'的咪唑或其盐反应生成通式Ⅰ'的化合物的反应，即：



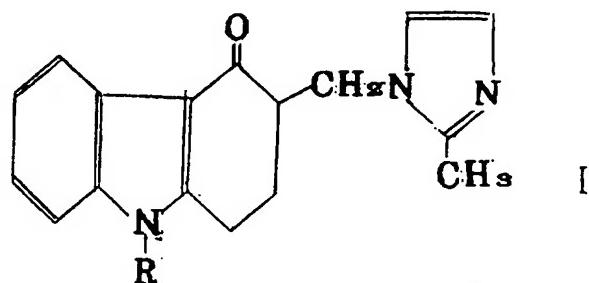
上述反应是制备过程中的主要步骤，在该步骤之前要将通式Ⅳ'的化合物转化为通式Ⅱ'的化合物，



即生成通式 I 的化合物，要经两步反应：先进行曼尼希反应，然后进行取代反应，操作繁琐、费时，这样就不可避免地给减少工业污染，提高产品的纯度，降低成本等工作带来一定的困难，因此也就不利于工业化大生产。

本发明的目的是提供一种四氢呋唑酮衍生物的制备方法，该方法制备过程较简单、易于提纯、工业污染小、成本低、产品杂质少、利于工业化生产。

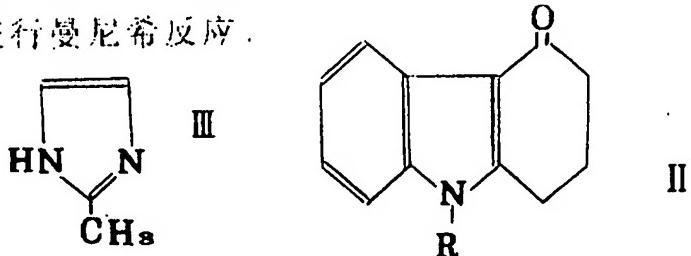
本发明是通过下述方式实现的。制备通式 I 的化合物的方法：



(式中R表示一个氢原子或一个甲基)

该制备过程包括：

(A)、将通式Ⅲ的化合物与甲醛及结构式Ⅱ的化合物直接进行曼尼希反应。



(B)、将通式(Ⅱ)的化合物与甲醛及结构式(Ⅲ)的化合物在有少量催化剂的存在下进行曼尼希反应。

所述的方法(B)中催化剂为仲胺或其盐。反应温度在-20℃—120℃范围内。

下面用实施例进行详细说明。

实施例1：

将5g的N-甲基咔唑酮溶于125ml冰醋酸中，再加入1.5g的多聚甲醛、4g的2-甲基咪唑及微量的二甲胺盐酸盐，反应20小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后，氨水碱化得到约1.5g的产物，再重结晶粗产品，得到白色晶体的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基] -4H-咔唑-4-酮。该产品的熔点为227℃～230℃。

实施例2：

将5g的N-甲基咔唑酮溶于125ml冰醋酸中，再加入1.5g的多聚甲醛、4g的2-甲基咪唑及微量的二乙胺，反应20小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后，氨水碱化得到约1.5g的产物，再重结晶粗产品，得到类白色的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基] -4H-咔唑-4-酮。该产品的熔点为226℃～229℃。

实施例3：

将4g的N-甲基咔唑酮溶于100ml冰醋酸中，再加入1.2g的多聚甲醛、3.2g的2-甲基咪唑，反应30小时后经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后，氨水碱化得到约0.85g的产物，再重结晶粗产品，得到类白色的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基] -4H-咔唑-4-酮。该产品的熔点为224℃～227℃。

本发明的一种四氢咔唑酮衍生物的制备方法，制备过

程较为简单、易于提纯，最终产品含杂质少，利于降低成本、减少工业污染。在方法(A)中通过式Ⅱ的化合物与结构式Ⅲ的化合物直接进行曼尼希反应，操作简单、省时、利于工业化生产。本发明的方法的反应条件温和，适于工业化生产。

Examples:

- 1 5 g compound **II** was dissolved in 125 ml acetic acid followed by addition of 1.5g paraformaldehyde, 4 g compound **III** and a bit of dimethyl amine HCl salt. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalinified using aq.NH₃. 1.5 g product was obtained which was recrystallized to give a white crystal (mp 227~230°C).
- 2 5 g compound **II** was dissolved in 125 ml acetic acid followed by addition of 1.5 g paraformaldehyde, 4 g compound **III** and a bit of diethyl amine. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalinified using aq. NH₃. 1.5 g product was obtained which was recrystallized to give an off-white crystal (mp 226~229°C).
- 3 4 g compound **II** was dissolved in 100 ml acetic acid followed by addition of 1.2g paraformaldehyde, 3.2 g compound **III**. After reaction for ~30 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalinified using aq. NH₃. 0.85 g product was obtained which was recrystallized to give an off-white crystal (mp 224~227°C).